

ETIOPATOGENIA DE LA OBESIDAD

ETIOPATHOGENESIS OF OBESITY

DR. FERNANDO CARRASCO N. MSc (1, 2), JOSÉ GALGANI F. PhD (3, 4)

1. DEPARTAMENTO DE NUTRICIÓN, CLÍNICA LAS CONDES.

2. MAGÍSTER EN NUTRICIÓN CLÍNICA, PROFESOR ASOCIADO FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD DE CHILE.

3. DEPARTAMENTO DE NUTRICIÓN CLÍNICA, FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD DE CHILE.

4. PROFESOR ASISTENTE, FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD DE CHILE.

Email: fcarrasco@clc.cl

RESUMEN

La investigación de los factores etiopatogénicos de la obesidad, sean estos ambientales o genéticos, ha influido fuertemente en el desarrollo de las estrategias para controlar la enfermedad. Se considera a la obesidad como una enfermedad en la cual confluyen factores genéticos y ambientales, pero no se han dilucidado cabalmente los mecanismos de regulación del balance energético, cuyas alteraciones favorecen el incremento de la adiposidad en humanos. Entre los factores ambientales, además de la alimentación alta en calorías y el sedentarismo, se describen factores predisponentes sociales, culturales y familiares, así como situaciones o etapas fisiológicas de la vida que pueden gatillar aumento de peso. Aunque los factores y patologías genéticas se pueden evidenciar en un bajo porcentaje de los sujetos obesos, la predisposición genética a la obesidad se puede expresar a través de algunas características metabólicas, como un bajo gasto energético de reposo, mala oxidación de grasas o un bajo nivel de actividad física espontánea.

Palabras clave: Obesidad, actividad física, sedentarismo, grasa dietaria, tasa metabólica.

SUMMARY

The investigation of the etiological factors of obesity, whether genetic or environmental, has strongly influenced the development of strategies to control the disease. Obesity must be considered as a disease in which genetic and environmental factors converge. However, the mechanisms of regulation of the energy balance, which changes favoring increased adiposity in humans, are not fully elucidated. Among environmental factors, in addition to high-calorie diet and sedentary lifestyle, it has been described social, cultural and family predisposing factors, as well as physiological conditions

or stages of life that can trigger weight gain. Although genetic factors and pathologies can be evidenced in a low percentage of obese subjects, genetic predisposition to obesity can be expressed through some metabolic characteristics such as low metabolic rate, poor oxidation of fats or a low level of spontaneous physical activity.

Key words: Obesity, physical activity, sedentary lifestyle, dietary fat, metabolic rate.

INTRODUCCIÓN

El conocimiento de la etiopatogenia de la obesidad debiera constituir una base sólida para el desarrollo de las estrategias para controlar la enfermedad. Entre las intervenciones destacan las medidas preventivas sobre factores ambientales, tales como la promoción de hábitos alimentarios saludables y el aumento en la actividad física, así como el descubrimiento de nuevas herramientas terapéuticas para enfrentar la obesidad asociada a una fuerte predisposición metabólica o genética.

La obesidad es una enfermedad en la cual confluyen distintos factores genéticos y ambientales, pero no se han dilucidado cabalmente los mecanismos de regulación del balance energético, cuyas alteraciones favorecen el incremento de la adiposidad en humanos. Entre los factores ambientales relacionados con la epidemia mundial de obesidad destacan la mayor disponibilidad de alimentos y el aumento progresivo en la conducta sedentaria (1), sobre la base de una carga genética que en el ser humano no se ha modificado por siglos. La teoría de los genes ahorradores ("Thrifty genes") establece que durante la evolución del ser humano se fueron seleccionando, en forma natural, ciertas variantes genéticas que permitían lograr un mayor almacenamiento de energía en el tejido adiposo y un bajo gasto energético ante condiciones de vida caracterizadas por la escasez o dificultad en la obtención de los alimentos y/o exposición a largos periodos de hambruna (2). Esta carga genética enfrentada a un estilo de vida

sedentario y alta ingesta de calorías constituye el principal factor de riesgo de obesidad, especialmente en las culturas occidentales.

Un interesante ejemplo acerca de la importancia relativa de factores genéticos y ambientales lo aporta el estudio realizado por Christakis y Fowler (3), sobre el rol de las redes sociales en la epidemia de obesidad. Tomando la información de 12.000 sujetos interrelacionados, seguidos durante 30 años en el Estudio del Corazón de Framingham, los autores encontraron que el riesgo de hacerse obeso durante el periodo analizado se elevaba hasta en 171% si uno de sus amigos se hacía obeso. También se encontró un efecto, aunque menor, cuando la relación era de esposo (37% mayor riesgo) o de parentesco directo (40% mayor riesgo). Aunque el estudio no permite establecer factores etiológicos precisos, permite estimar la gran relevancia que tiene el ambiente en el desarrollo de la obesidad.

REGULACIÓN DE LOS DEPÓSITOS DE ENERGÍA

1. Regulación del gasto energético

Ante condiciones de sobrealimentación o hipoalimentación el organismo cuenta con mecanismos adaptativos que, aunque en forma insuficiente, modifican los distintos componentes del gasto energético y/o la ingesta alimentaria. Después de un periodo de balance energético positivo que conduce a un incremento de peso, aumenta el gasto energético tanto de reposo como post-ejercicio y post-alimentación. Esto se relaciona a un aumento en los niveles de T3 y del tono simpático, con incremento en los niveles de insulina y leptina. Por el contrario, luego de un periodo de balance energético negativo con disminución de peso, se reduce el gasto energético, el tono simpático y los niveles de T3, leptina e insulina, aumentando los niveles de ghrelina (4-6).

2. Patrón de alimentación en la patogénesis de la obesidad

Los factores ambientales son los principales condicionantes de la ingesta alimentaria, y entre ellos destacan los hábitos y tradiciones familiares, la presión social, la disponibilidad de alimentos, y los factores psicológicos. Existe clara evidencia de que los obesos consumen en forma habitual una dieta con mayor proporción de grasas que los sujetos con peso normal (7-10). Los individuos obesos y post-obesos manifiestan una preferencia por sabores provenientes de grasas. Esto podría precipitar la expresión de una predisposición genética como una baja tasa de oxidación de grasas (11). La dieta de grupos de obesos estudiados en Estados Unidos ha mostrado tener un 5 a 8% más calorías como grasas que la de grupos controles. Una mayor ingesta de grasas en la dieta puede inducir mayor ganancia de peso, porque estos macronutrientes tienen mayor densidad calórica (9 kcal./g), se incorporan en alimentos más apetecibles, producen menos saciedad e inducen menor termogénesis post-prandial. Sin embargo, no es indispensable una sobreingesta de grasas para inducir obesidad, ya que esta puede aparecer por exceso de ingesta de otros aportadores de energía, como los carbohidratos y alcohol, cuya oxidación es proporcional a la ingesta y su capacidad de depósito es limitada (12).

3. Actividad física y peso corporal

La menor actividad física como causa de obesidad es una hipótesis atrac-

tiva, dado que el aumento en la prevalencia de obesidad se acompaña de un aumento en el estilo de vida sedentario, y aquellos sujetos exitosos en la mantención del peso perdido practican hasta 80 minutos diarios de actividad física (13). Por otra parte, el aumento en el número de automóviles y de horas frente al televisor o computador puede tener un impacto en el nivel de actividad física (14). No obstante, el análisis del nivel de actividad física mediante agua doblemente marcada en poblaciones de países desarrollados y en desarrollo no muestra mayores diferencias. Más aún, al comparar el nivel de actividad física en las últimas cuatro décadas, se observa que la reducción del gasto energético por actividad física no explica el aumento de la obesidad (15). Resultados similares fueron obtenidos al calcular el flujo energético (ingesta v/s gasto energético) estimado a partir del gasto energético total (mediante agua doblemente marcada en 963 niños y 1.399 adultos) y los cambios en la ingesta energética en EE.UU. desde 1970 al 2000 (mediante hojas de balance ajustadas por pérdidas). Estos estudios concluyeron que virtualmente toda la ganancia de peso puede ser explicada por el aumento en la ingesta energética (16). Estos estudios resaltan el papel controversial de la actividad física en la actual prevalencia de obesidad y refuerzan la necesidad de estudios prospectivos para una mejor comprensión del fenómeno.

Aún así, un patrón de actividad física sedentario se ha asociado a mayor índice de masa corporal en estudios transversales (17-19), y un bajo nivel de actividad física recreativa en adultos predice mayor aumento de peso en estudios longitudinales (20). Un mayor nivel de actividad física habitual se ha asociado a un mayor gasto energético de reposo (21), aunque probablemente este efecto esté condicionado por una composición corporal con predominio de masa magra (22). Además, se ha demostrado que el entrenamiento físico aumenta la oxidación de lípidos, pudiendo así ser un factor protector ante una elevada ingesta de grasas (23).

4. Conducta alimentaria y neurofisiología de la alimentación

La conducta alimentaria es un acto consciente sobre el cual influyen factores ambientales y estímulos endógenos, integrados a nivel de sistema nervioso central.

La capacidad de regular el apetito y la saciedad a nivel hipotalámico ha sido demostrada por la identificación de señales que incrementan o disminuyen el apetito, así como los mediadores químicos involucrados. Los núcleos arcuato y paraventricular en el hipotálamo ventromedial, son parte de un sistema que integra la composición corporal con la ingesta y el gasto energético. Los estímulos aferentes nerviosos (vagales y catecolaminicos), y hormonales (insulina, leptina, ghrelina), son recibidos en el hipotálamo donde modulan la liberación de péptidos que afectan la ingesta de alimentos y las señales hacia el eje hipotálamo-hipófisis y hacia el sistema nervioso autónomo (6, 24).

5. Alteraciones de la conducta alimentaria

Las lesiones traumáticas, quirúrgicas o neoplásicas que afectan el área ventromedial del hipotálamo favorecen el incremento de peso a través de un aumento del apetito, pero constituyen causas infrecuentes de obesidad (25). Factores psicológicos pueden alterar gravemente la conducta

alimentaria condicionando la manifestación de cuadros bien definidos y otros inespecíficos. Entre los primeros se describen el síndrome de los atracones ("binge eating disorder") y el síndrome del comedor nocturno ("night eating disorder"), y entre aquellos menos definidos están los cuadros de hiperfagia y comer compulsivo, que generalmente se presentan asociados a trastornos por ansiedad (25, 26).

DETERMINANTES METABÓLICOS DE GANANCIA DE PESO

El estudio de los determinantes de la ganancia de peso requiere de estudios longitudinales (27). Una de las poblaciones más estudiadas por su alto riesgo de obesidad son los indios Pima, ubicados en el sur de Estados Unidos (28). A partir de este grupo proviene la mayoría del conocimiento disponible referido a los factores de riesgo de obesidad, como los que se describen a continuación.

Menor tasa metabólica

Existe una importante variabilidad en la tasa metabólica entre individuos, que persiste incluso al comparar sujetos con peso corporal, composición corporal, edad y sexo similares (29). En el estudio de Ravussin et al (30), se observó que aquellos individuos en el menor tercil de tasa metabólica de reposo tuvieron 8 veces más riesgo de ganar 10 kg. de peso que los sujetos en el tercil superior, después de 4 años de seguimiento. En la misma línea, un meta-análisis concluyó que sujetos con historia de obesidad tienen una tasa metabólica de reposo 3 a 5% menor cuando se comparan con sujetos de peso corporal similar. Esta menor tasa metabólica podría contribuir a la reganancia de peso usualmente presente en estos individuos (31).

Menor actividad física espontánea

Otro componente del gasto energético de 24 horas es el atribuible a la actividad física espontánea, el cual da cuenta de un 8 a 15% del gasto energético diario. Este gasto corresponde a aquellas actividades realizadas durante la jornada laboral o durante el tiempo libre, e incluye la mantención de la postura corporal y actividades diversas como mover el cuerpo (o una parte) sin control aparente (ej. mover los pies mientras se permanece sentado) (32). Los estudios longitudinales muestran que la actividad física espontánea es un rasgo familiar, donde un bajo nivel de actividad física espontánea se asocia con mayor ganancia de peso en hombres (33). Aún más, la resistencia a la ganancia de peso inducida por sobrealimentación ha mostrado ser dependiente del aumento en la actividad física espontánea (34).

Menor oxidación de grasas

La composición nutricional de la dieta influye en la etiopatogenia de la obesidad, posiblemente por su efecto sobre el tipo de sustrato oxidado (35). Estudios longitudinales efectuados en indios Pima y en población caucásica muestran que el cociente respiratorio (un indicador de la mezcla oxidativa de sustratos) de ayuno y de 24 horas es un predictor de ganancia de peso (11,36). En el estudio de Zurlo et al (11), aquellos sujetos en el percentil 90 de cociente respiratorio (menor oxidación de grasas) tuvieron 2,5 veces mayor riesgo de ganar más de 5 kg de peso corporal que aquellos en el percentil 10 (mayor oxidación de grasas). En este

mismo sentido, los obesos que mantienen el peso perdido presentan un cociente respiratorio menor, mientras que aquellos que recuperan peso muestran cocientes respiratorios más elevados (37, 38).

Estos resultados han sido tradicionalmente considerados una evidencia del defecto en la oxidación de grasas en individuos con riesgo de obesidad. Sin embargo, también pueden sugerir una preferencia por la oxidación de carbohidratos por sobre los lípidos. Tal situación podría reducir el tamaño del depósito de carbohidratos, el cual ha sido relacionado de manera inversa al control de la ingesta energética en ratones (39). En humanos, estudios similares muestran una situación más controversial (40), existiendo estudios con efectos directos, inversos y neutros sobre el control de la ingesta alimentaria. Por otra parte, estudios prospectivos muestran que un mayor tamaño del depósito de carbohidratos previene la ganancia de peso (41).

Menor termogénesis inducida

Usualmente el aumento del peso corporal no es proporcional al balance energético positivo estimado. Frente a un mismo exceso energético la ganancia de peso es altamente variable entre individuos, lo cual sugiere que el exceso de alimentación induce diferentes niveles de termogénesis (42). A este fenómeno se le denomina termogénesis adaptativa y se refiere a los cambios en el gasto energético en respuesta al exceso de ingesta calórica, no atribuibles a cambios en el tamaño y composición corporal. Teóricamente el aumento del gasto energético prevendría una mayor ganancia de peso. Esta noción fue inicialmente sustentada en un estudio de sobrealimentación realizado en prisioneros, en los cuales se necesitó una ingesta energética 50% mayor a la predicha para mantener la nueva masa corporal alcanzada (43). Hallazgos similares fueron reportados por Bouchard et al. (44), al evaluar las diferencias en la ganancia de peso entre pares de gemelos monocigotos sometidos a 84 días de sobrealimentación con 1.000 kcal/día. El cambio de masa corporal fue altamente variable, con un aumento promedio de 8,1 kg. (4,3 a 13,3 kg.). La variabilidad en la ganancia de peso grupal fue tres veces mayor a la observada dentro de cada par, lo cual sugiere que esta respuesta está bajo control genético. Existen otros aspectos que pueden dar cuenta de la variabilidad en la ganancia de peso, entre ellos la adherencia al régimen dietario, aunque estudios bien controlados han mostrado una variabilidad similar en la ganancia de peso (42). Por otra parte, nuestra dificultad para determinar apropiadamente el requerimiento energético para la mantención del peso corporal, y por lo tanto el exceso energético, juega un papel esencial (45). Lo anterior también es influenciado por diferencias en la digestión y absorción, lo que puede modificar la energía biodisponible.

Otro factor a considerar es la composición del tejido ganado (masa grasa v/s masa magra) dado que el costo energético implicado en el depósito de proteínas es mayor al del tejido adiposo (46). También la termogénesis adaptativa ha mostrado depender del contenido proteico de la dieta. Stock observó que dietas con bajo o alto contenido de proteínas se asocian a menor ganancia de peso respecto a dietas con un nivel proteico intermedio (42, 47). Las diferencias en la eficiencia mitocondrial también debieran ser un mecanismo que dé cuenta de la variabilidad en la ganancia de peso. Así, la mantención de una menor o mayor masa corporal, in-

ducida por sub- o sobre-alimentación, resulta en mayor o menor eficiencia del trabajo muscular medido en una bicicleta ergométrica, respectivamente (48). Finalmente, estudios longitudinales de los cambios en el gasto energético y masa corporal en indios Pima muestran que la termogénesis adaptativa ocurre en respuesta a la ganancia de peso, no obstante, su magnitud es pequeña y muy variable entre los individuos (49).

Menor actividad del sistema nervioso simpático

La actividad del sistema nervioso simpático (SNS) se asocia directamente con la tasa metabólica basal, efecto térmico de los alimentos y actividad física espontánea (50). Además, se correlaciona de manera negativa con el cuociente respiratorio de 24 horas (51). Por lo tanto, la actividad del SNS pudiera ser uno de los mecanismos subyacentes que dan cuenta de la variabilidad en la ganancia de peso. Una menor actividad del SNS se asocia con menor pérdida de peso en obesos sometidos a dieta hipocalórica (52). Además, los indios Pima poseen menor actividad simpática muscular respecto a sujetos caucásicos de peso corporal similar (53). Esta evidencia se complementa con la observación que la excreción urinaria basal de norepinefrina (un índice global de la actividad del SNS) se asoció de manera inversa con la ganancia de peso en indios Pima, aunque solo en aquellos de sexo masculino (54). Es importante destacar que varios de estos factores presentan agregación familiar y, por lo tanto, un posible carácter hereditario.

PREDICTORES Y GATILLANTES DE GANANCIA DE PESO

Varios estudios poblacionales han identificado factores predisponentes de obesidad tales como: padres obesos, bajo nivel socioeconómico, estrés, sedentarismo, obesidad infantil, macrosomía fetal y embarazos múltiples (20,55). Entre los factores gatillantes de ganancia de peso se señalan la adicción a drogas, algunos tratamientos farmacológicos y hormonales (25), el inicio de vida laboral, la suspensión de actividad deportiva y el matrimonio reciente, entre otros. La suspensión del tabaco (56,57) y la ingesta de alcohol (20, 58-61), también han sido asociados a ganancia de peso en estudios epidemiológicos (Tablas 1 y 2).

ENDOCRINOPATÍAS ASOCIADAS A OBESIDAD

Aunque las enfermedades endocrinológicas son causas infrecuentes de obesidad, éstas deben descartarse antes de plantear un plan de tratamiento (25). En el hipotiroidismo, especialmente en casos severos, puede observarse algún incremento en los depósitos de grasa corporal por una disminución en el gasto energético, siendo una causa infrecuente de obesidad. El síndrome de Cushing origina una obesidad de tipo central, comprometiendo cara, cuello ("lomo de búfalo"), tronco, abdomen y acumulación de grasa visceral (mesenterio y mediastino). En niños se observa una obesidad generalizada con disminución del crecimiento lineal. Este síndrome se asocia con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial y diabetes. El síndrome de ovario poliquístico se asocia a obesidad en cifras variables (10-80% de los casos) y se caracteriza por anormalidades menstruales, infertilidad, hiperandrogenismo e hirsutismo, anormalidades hipotálamo-hipofisiarias (aumento de LH y

TABLA 1. FACTORES PREDICTORES DE OBESIDAD NO METABÓLICOS Y FACTORES GATILLANTES DE GANANCIA DE PESO

PREDICTORES	GATILLANTES
Padres obesos	Matrimonio reciente
Bajo nivel socioeconómico	Suspensión del tabaco
Estrés	Adicción a drogas
Sedentarismo	Exceso de alcohol
Macrosomía y obesidad desde la infancia	Tratamientos farmacológicos
Embarazos múltiples	Tratamientos hormonales
IMC materno previo a embarazo	Inicio de vida laboral
Edad de menarquia	Suspensión de actividad deportiva

TABLA 2. FÁRMACOS ASOCIADOS CON AUMENTO DEL PESO CORPORAL

ACCIÓN FARMACOLÓGICA	FÁRMACO
Antipsicóticos	Clorpromazina, tioridazina, haloperidol, clozapina, olanzapina
Antidepresivos	Tricíclicos, trazodona, litio, mirtazapina
Antiepilépticos	Valproato, carbamazepina
Dolor neuropático	Gabapentino, pregabalina
Antagonistas adrenérgicos	Terazosina, doxazosina, propanolol
Antihistamínicos	Ciproheptadina, hidroxicina, clorfenamina
Antidiabéticos	Sulfonilureas, insulina, glitazonas

prolactina) y marcada resistencia a la insulina, entre otras características. La deficiencia de hormona de crecimiento en adultos se asocia a una disminución de masa magra y aumento en la masa grasa corporal total y visceral, alteraciones que se revierten con la terapia de reemplazo hormonal.

FACTORES GENÉTICOS ASOCIADOS A OBESIDAD

Se ha estimado que los factores genéticos explican entre un 25 y 40% de la etiología de la obesidad (62). Entre estos factores se pueden distinguir las alteraciones en genes que determinan obesidad, de aquellas que condicionan una susceptibilidad que se manifiesta cuando confluyen factores metabólicos o ambientales.

En relación a mutaciones de genes aislados se han identificado en seres humanos mutaciones en 11 diferentes genes, que han dado origen a casos

de obesidad severa en niños y adultos. Las mutaciones más frecuentes se han encontrado en el gen del receptor 4 de melanocortina (MC4R), gen de leptina, gen del receptor de leptina, gen de proopiomelanocortina (POMC), gen de la convertasa 1 de prohormona y en el gen de SIM1, entre otros (63-66). Las enfermedades mendelianas corresponden a síndromes genéticos que dan origen a la obesidad, con características dismórficas especiales que facilitan su reconocimiento, y en su conjunto representan solo una pequeña proporción de niños obesos. Entre éstas se describen el síndrome de Prader-Willi, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Alström, síndrome de Cohen, osteodistrofia hereditaria de Albright, síndrome de Bongiovanni, lipodistrofia familiar de Dunningan, lipodistrofia congénita de Berardinelli-Seip y síndromes de resistencia a la insulina, entre otros (65).

Mediante estudios de asociación se han identificado más de cien genes candidatos por su relación significativa con variables como peso, índice de masa corporal, porcentaje y distribución de masa grasa, niveles plasmáticos de leptina, gasto energético, lipólisis en adipocitos y variación de peso frente a distintas intervenciones. Las variaciones en la secuencia del ADN de hormonas, factores o receptores que se muestran en la Tabla 3 han sido asociadas con una o más de las variables señaladas.

TABLA 3. HORMONAS Y RECEPTORES CUYA VARIACIÓN EN LA SECUENCIA DE ADN SE ASOCIA A OBESIDAD O A FACTORES DE RIESGO DE GANANCIA DE PESO

Receptor de leptina	Apolipoproteína A-II y E
Receptor β -3 adrenérgico	Ghrelin
Receptor de vitamina D	PPAR- γ y α
Receptor 4 de melanocortina	Factor de necrosis tumoral
Receptor de glucocorticoides	Lipasa lipoproteica
Receptor 1 de estrógenos	Lipasa hormona-sensible
Receptor de dopamina D2	Insulina
Proopiomelanocortina (POMC)	Proteínas desacoplantes 2 y 3

Los estudios de heredabilidad, usando estudios en familias de adoptados y en gemelos, han permitido estimar la importancia de los componentes genéticos en la etiología de la obesidad en humanos. La estimación de heredabilidad de fenotipos relacionados con obesidad fluctúa entre 6 y 85% en los diversos estudios: índice de masa corporal: 16-85%; circunferencia de cintura: 37-81%; relación cintura/cadera: 6-30%; porcentaje de masa grasa: 35-63% (65).

Junto con la culminación del Proyecto Genoma Humano y el desarrollo del Mapa Genético Humano (Internacional HapMap), se ha progresado en nuevas tecnologías que permiten analizar más de 1 millón de variantes genéticas en un solo ensayo. Uno de los hallazgos más importantes en los últimos años ha sido el descubrimiento del gen FTO (fat mass and obesity associated gene) y sus variantes alélicas (67). Es así como sujetos homoci-

gotos para la variante alélica de riesgo, pesan 3 kg. más que los homocigotos para la variante de bajo riesgo. Estas asociaciones han sido confirmadas en numerosos estudios en niños y adultos -caucásicos norteamericanos y europeos- y en población hispana, no solo con el índice de masa corporal y riesgo de obesidad, sino también con niveles plasmáticos de leptina, masa grasa total y subcutánea, y circunferencia de cintura. Aunque no se conoce con exactitud la función del gen FTO y su relación con el riesgo de obesidad, los estudios apuntan a que puede participar tanto en la regulación del apetito en el sistema nervioso central, como en la actividad lipolítica en el tejido adiposo (67). Otro importante hallazgo se originó en el mapeo del genoma completo de muestras de ADN obtenidas de los sujetos del Estudio del Corazón de Framingham y de otras importantes cohortes. En estos análisis, Herbert et al (68), encontraron una variante genética cercana al gen INSIG2 (insulin-induced gene 2), que estaba presente en cerca de 10% de los sujetos y que se asociaba a un exceso de peso de cerca de 2 kg. por sobre los sujetos con alelos de bajo riesgo. La evidencia de estudios en animales muestra que la variante alélica de alto riesgo puede relacionarse con alteraciones en el metabolismo de triglicéridos.

TEORIA INFECCIOSA DE LA OBESIDAD: ADENOVIRUS HUMANO AD-36

La presencia del AD-36 en el humano, en estado de portador sano, se ha asociado a una mayor masa grasa total y visceral, con menores niveles de colesterol y triglicéridos plasmáticos (69). En Estados Unidos la prevalencia de anticuerpos para AD-36 se observa en 30% de los obesos y en 11% de los no obesos. En otros países con baja prevalencia de obesidad, como Dinamarca y Bélgica, la presencia de AD-36 + es solo de 5% de la población adulta. Los mecanismos se postula que: promueve diferenciación de adipocitos y aumenta su replicación (Gen E4 de AD-36), aumenta la sensibilidad a la insulina, la captación de glucosa, reduce la expresión y secreción de leptina, induce la transcripción génica de enzimas lipogénicas (acción similar a glitazonas)

MICROBIOTA INTESTINAL Y OBESIDAD

Ratones obesos (ob/ob) tienen 50% menos *Bacteroidetes* y más *Firmicutes* que ratones delgados. La microbiota intestinal en ratones ob/ob aumentaría la eficiencia en la absorción de calorías desde los alimentos. El trasplante de microbiota intestinal desde ratones normales hacia ratones sin bacterias intestinales (germ-free) aumenta la masa grasa sin aumento en ingesta de alimentos, por lo que existe la posibilidad de que la composición de la microbiota intestinal afecte el monto de energía extraído desde la dieta (70-72). En humanos sometidos a dieta hipocalórica baja en carbohidratos o baja en grasas durante 1 año, se ha observado un cambio en la proporción de las distintas especies en la microbiota intestinal, aumentando la presencia de *Bacteroidetes* en correlación con la pérdida de peso (73). Sin embargo otros estudios han fallado en encontrar diferencias en la proporción de *Bacteroidetes/Firmicutes* entre sujetos delgados, con sobrepeso y obesos (74). Hasta la fecha no ha podido establecerse si en humanos existe una relación entre el patrón que adopta la microbiota intestinal y la predisposición hacia la obesidad.

SÍNTESIS

El conocimiento de los factores de riesgo de obesidad es relevante, ya que permite elaborar estrategias preventivas en poblaciones e individuos susceptibles. Este conocimiento nos permite concordar y simpatizar, al menos

parcialmente, con la visión de los pacientes de que su predisposición a ganar peso no es de su completo control. El tratamiento de pacientes obesos con predisposición a recuperar el peso reducido impone un mayor énfasis en los cambios conductuales para mejorar los resultados en el largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hill JO, Peters JC. Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science* 1998; 280: 1371-1374.
- Nell JV. When some fine old genes meet a "new" environment. *World Rev Nut Diet* 1999; 84:1-18.
- Christakis NA, Fowler JH. The spread of obesity in a large social network over 32 years. *N Engl J Med*. 2007;357:370-9.
- Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *New Eng J Med* 1995; 332: 621-628.
- Rosenbaum M, Leibel LR, Hirsch J. Obesity. *N Engl J Med* 1997;337:396-407.
- Foster-Schubert KE, Cummings DE. Emerging Therapeutic Strategies for Obesity. *Endocr Rev* 2006;27:779-93.
- Tremblay A, Plourde G, Despres JP, Bouchard C. Impact of dietary fat content and fat oxidation on energy intake in humans. *Am J Clin Nutr* 1989;49:799-805.
- Bray GA, Popkin BM. Dietary fat intake does affect obesity! *Am J Clin Nutr* 1998;68:1157-73.
- Schutz Y, Flatt JP, Jéquier E. Failure of dietary fat intake to promote fat oxidation: a factor favoring the development of obesity. *Am J Clin Nutr* 1989;50:307-14.
- Astrup A. Macronutrient balances and obesity: the role of diet and physical activity. *Public Health Nutr* 1999;2:341-7.
- Zurlo F, Lillioja S, Esposito-Del Puente A, Nyomba BL, Raz I, Saad MF, et al. Low ratio of fat to carbohydrate oxidation as predictor of weight gain: study of 24-h RQ. *Am J Physiol* 1990;259:E650-7.
- Astrup A, Buemann B, Toubro S, Raben A. Defects in substrate oxidation involved in the predisposition to obesity. *Proc Nutr Soc* 1996;55:817-28.
- Schoeller DA, Shay K, Kushner RF. How much physical activity is needed to minimize weight gain in previously obese women? *Am J Clin Nutr*. 1997 Sep;66(3):551-6.
- Prentice AM, Jebb SA. Obesity in Britain: gluttony or sloth? *BMJ*. 1995 Aug 12;311(7002):437-9.
- Westerterp KR, Speakman JR. Physical activity energy expenditure has not declined since the 1980s and matches energy expenditures of wild mammals. *Int J Obes* 2008;32:1256-63.
- Swinburn BA, Sacks G, Lo SK, Westerterp KR, Rush EC, Rosenbaum M, et al. Estimating the changes in energy flux that characterize the rise in obesity prevalence. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1723-8.
- Rising R, Harper IT, Fontvielle AM, Ferraro RT, Spraul M, Ravussin E. *Am J Clin Nutr* 1994;59:800-4.
- Westerterp KR. Obesity and physical activity. *Int J Obes* 1999;23 (Suppl 1):59-64.
- Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and diabetes mellitus in women. *JAMA* 2003;289: 1785-91.
- Rissanen AM, Heliövaara M, Knekt P, Reunanen A, Aromaa A. Determinants of weight gain and overweight in adult Finns. *Eur J Clin Nutr* 1991;45:419-30.
- Poehlman ET, Viers HF, Detzer M. Influence of physical activity and dietary restraint on resting energy expenditure in young, non-obese females. *Can J Physiol Pharmacol* 1991;69:320-6.
- Van Baak MA, Saris WH. Exercise and obesity. In: Kopelman PG, Caterson ID, Dietz WH, editors. *Clinical Obesity in Adults and Children*. 2nd ed. Massachusetts: Blackwell Publishing; 2005, p. 363-78.
- Saris WH. Physical inactivity and metabolic factors as predictors of weight gain. *Nutr Rev* 1996;54:S110-5.
- Woods SC, D'Alessio DA. Central Control of Body Weight and Appetite. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:S37-S50.
- Bray GA. Classification and Evaluation of the Overweight Patient. In: Bray GA, Bouchard C, editors. *Handbook of Obesity*. Third ed. New York: Informa Healthcare USA, Inc.; 2008, p. 1 -28.
- Baile JJ, González MJ. Psychopathological comorbidity in obesity. *An Sist Sanit Navar* 2011;34:253-61.
- Ravussin E, Swinburn BA. Metabolic predictors of obesity: cross-sectional versus longitudinal data. *Int J Obes* 1993; 17 (Suppl 3):S28-31.
- Knowler WC, Pettitt DJ, Saad MF, Charles MA, Nelson RG, Howard BV, et al. Obesity in the Pima Indians: its magnitude and relationship with diabetes. *Am J Clin Nutr* 1991;53(6 Suppl):1543S-51S.
- Johnstone AM, Murison SD, Duncan JS, Rance KA, Speakman JR. Factors influencing variation in basal metabolic rate include fat-free mass, fat mass, age, and circulating thyroxine but not sex, circulating leptin, or triiodothyronine. *Am J Clin Nutr* 2005;82:941-8.
- Ravussin E, Lillioja S, Knowler WC, Christin L, Freymond D, Abbott WG, et al. Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. *N Engl J Med* 1988;318:467-72.
- Astrup A, Gotzsche PC, van de Werken K, Ranneries C, Toubro S, Raben A, et al. Meta-analysis of resting metabolic rate in formerly obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1117-22.
- Johannsen DL, Ravussin E. Spontaneous physical activity: relationship between fidgeting and body weight control. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008;15:409-15.
- Zurlo F, Ferraro RT, Fontvielle AM, Rising R, Bogardus C, Ravussin E. Spontaneous physical activity and obesity: cross-sectional and longitudinal studies in Pima Indians. *Am J Physiol* 1992;263:E296-300.
- Levine JA, Eberhardt NL, Jensen MD. Role of nonexercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans. *Science* 1999;283:212-4.
- Galgani JE, Moro C, Ravussin E. Metabolic flexibility and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;295:E1009-17.
- Seidell JC, Muller DC, Sorkin JD, Andres R. Fasting respiratory exchange ratio and resting metabolic rate as predictors of weight gain: the Baltimore

Longitudinal Study on Aging. *Int J Obes* 1992;16:667-74.

37. Astrup A, Buemann B, Christensen NJ, Toubro S. Failure to increase lipid oxidation in response to increasing dietary fat content in formerly obese women. *Am J Physiol* 1994;266:E592-9.

38. Larson DE, Ferraro RT, Robertson DS, Ravussin E. Energy metabolism in weight-stable postobese individuals. *Am J Clin Nutr* 1995;62:735-9.

39. Flatt JP. Dietary fat, carbohydrate balance, and weight maintenance: effects of exercise. *Am J Clin Nutr* 1987;45(1 Suppl):296-306.

40. Galgani J, Ravussin E. Energy metabolism, fuel selection and body weight regulation. *Int J Obes* 2008;32 (Suppl 7):S109-19.

41. Eckel RH, Hernandez TL, Bell ML, Weil KM, Shepard TY, Grunwald GK, et al. Carbohydrate balance predicts weight and fat gain in adults. *Am J Clin Nutr* 2006;83:803-8.

42. Stock MJ. Gluttony and thermogenesis revisited. *Int J Obes* 1999;23:1105-17.

43. Sims EA, Danforth E, Jr., Horton ES, Bray GA, Glennon JA, Salans LB. Endocrine and metabolic effects of experimental obesity in man. *Recent Prog Horm Res* 1973;29:457-96.

44. Bouchard C, Tremblay A, Despres JP, Nadeau A, Lupien PJ, Theriault G, et al. The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med* 1990;322:1477-82.

45. Hall KD. Predicting metabolic adaptation, body weight change, and energy intake in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;298:E449-66.

46. Hall KD. Mathematical modelling of energy expenditure during tissue deposition. *Br J Nutr* 2010;104:4-7.

47. Bray GA, Smith SR, Dejonge L, de Souza R, Rood J, Champagne CM, et al. Effect of diet composition on energy expenditure during weight loss: the POUNDS LOST Study. *Int J Obes* 2011 Sep 27 [Epub ahead of print].

48. Rosenbaum M, Vandenborne K, Goldsmith R, Simoneau JA, Heymsfield S, Joannisse DR, et al. Effects of experimental weight perturbation on skeletal muscle work efficiency in human subjects. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;285:R183-92.

49. Weyer C, Pratley RE, Salbe AD, Bogardus C, Ravussin E, Tataranni PA. Energy expenditure, fat oxidation, and body weight regulation: a study of metabolic adaptation to long-term weight change. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1087-94.

50. Christin L, O'Connell M, Bogardus C, Danforth E, Jr., Ravussin E. Norepinephrine turnover and energy expenditure in Pima Indian and white men. *Metabolism* 1993;42:723-9.

51. Snitker S, Tataranni PA, Ravussin E. Respiratory quotient is inversely associated with muscle sympathetic nerve activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3977-9.

52. Astrup A, Buemann B, Bluud C, Bennett P, Tjur T, Christensen N. Prognostic markers for diet-induced weight loss in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19:275-8.

53. Spraul M, Ravussin E, Fontvieille AM, Rising R, Larson DE, Anderson EA. Reduced sympathetic nervous activity. A potential mechanism predisposing to body weight gain. *J Clin Invest* 1993;92:1730-5.

54. Tataranni PA, Young JB, Bogardus C, Ravussin E. A low sympathoadrenal activity is associated with body weight gain and development of central adiposity in Pima Indian men. *Obes Res* 1997;5:341-7.

55. Laitinen J, Power C, Järvelin MR. Family social class, maternal body mass index, childhood body mass index, and age at menarche as predictors of adult obesity. *Am J Clin Nutr* 2001;74:287-94.

56. Klesges RC. Cigarette smoking and body weight. In: Brownell KD, Fairburn

CG, editors. *Eating Disorders and Obesity*. New York: The Guilford Press;1995, p. 61-4.

57. Flegal KM, Troiano RP, Pamuk ER, Kuczmarski RJ, Campbell SM. The influence of smoking cessation on the prevalence of overweight in the United States. *N Engl J Med* 1995;333:1165-70.

58. Gordon T, Kannel WB. Drinking and its relation to smoking, BP, blood lipids, and uric acid. The Framingham study. *Arch Intern Med* 1983;143:1366-74.

59. Vadstrup ES, Petersen L, Sørensen TI, Grønbaek M. Waist circumference in relation to history of amount and type of alcohol: results from the Copenhagen City Heart Study. *Int J Obes* 2003;27:238-46.

60. Slattery ML, McDonald A, Bild DE, Caan BJ, Hilner JE, Jacobs DR Jr, Liu K. Associations of body fat and its distribution with dietary intake, physical activity, alcohol, and smoking in blacks and whites. *Am J Clin Nutr* 1992;55:943-9.

61. Duncan BB, Chambless LE, Schmidt MI, Folsom AR, Szklo M, Crouse JR 3rd, Carpenter MA. Association of the waist-to-hip ratio is different with wine than with beer or hard liquor consumption. *Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. Am J Epidemiol.* 1995 Nov 15;142(10):1034-8.

62. Ravussin E, Bouchard C. Human genomics and obesity: finding appropriate drug targets. *Eur J Pharmacol* 2000; 410: 131-45.

63. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, Pérusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity* 2006;14:529-644.

64. Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetic factors in human obesity. *Obes Rev* 2007;8 (Suppl 1):37-40.

65. Yang W, Kelly T, He J. Genetic epidemiology of obesity. *Epidemiol Rev* 2007;29:49-61.

66. Choquet H, Meyre D. Molecular basis of obesity: current status and future prospects. *Curr Genomics* 2011; 12: 154-68.

67. Loos RJ, Bouchard C. FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity. *Obes Rev* 2008;9:246-50.

68. Herbert A, Gerry NP, McQueen MB, Heid IM, Pfeufer A, Illig T, et al. A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity. *Science* 2006;312:279-83.

69. Rogers PM, Fusinski KA, Rathod MA, Loiler SA, Pasarica M, Shaw MK, et al. Human adenovirus Ad-36 induces adipogenesis via its E4 orf-1 geneAD 36. *Int J Obes* 2008;32:397-406.

70. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:15718-23.

71. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:11070-5.

72. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444:1027-31.

73. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006;444:1022-3.

74. Schwiertz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, Hardt PD. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity* 2010;18:190-5.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.